

# Humán papillomavírus prevalencia és vakcináció

**Dr. Deák Judit**

SZTE ÁOK Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet

Figyelemre méltó múlttal rendelkezik human papillomavírus (HPV) kutatás. A HPV-k által okozott megbetegedéseket ismerték már az ókorban és szexuális úton történő terjedésüket (STI) is feltételezték.

Domenico Antonio Rigoni-Stern, Verona tisztiorvosa az 1760 és az 1839 közötti halálozási okokat vizsgálta korát meghaladó statisztikai módszerekkel. Eredményeiről 1842-ben számolt be a „IV Congress of Italian Scientists” fórumon, majd még ugyanebben az évben „Fatti statistici relativi alle malattie cancerose” címmel a Giorn, Prog Patol Terap (1842 2 507–17.) folyóiratban publikálta megfigyeléseit. Megállapította, hogy apácák körében lényegesen alacsonyabb arányban fordult elő cervix carcinoma, mint házasságban élő nők körében és prostituáltak esetében ez a halálok rendkívül magas arányban fordult elő. Feltételezte, hogy a cervix carcinoma szexuális úton terjedt.

Ciuffo 1907-ben autoinokulációval bizonyította a szemölcsök vírus eredetét (Ciuffo G: Positive verruca vulgaris inoculation using a filtered inoculum, G Ital Mal Venereal. 1907 48 12-17.)

Richard Shope 1932-ben gyapotfarkú nyúl tumor-extractumát oltotta további nyulakba, melyekben kialakultak az eredetileg megfigyelt deformitások, a később Shope-ról elnevezett papillomák. Ezek kis szarvak voltak a nyulak fején, melyeket a nagy contagiozitással bíró papillomavírus okozott.

Az SZTE Általános Orvostudományi Kar nagyhírű pathologus professzorai Baló József és Korpássy Béla 1936-ban német nyelven publikálták Warzen, Papilloma und Krebs című monográfiájukat (Balo J and B Korpassy: WARZEN, PAPILLOME UND KREBS, mit 11 Abbildungen und 27 Tabellen, Eggenbergersche Buchhandlung, Karl Renyi, 1936. Leipzig), melyet a legutóbbi időkig citálnak HPV-vel foglalkozó kutatók (Castaneda Iniguez MS, PhD tézisek, 2005, Barcelona).

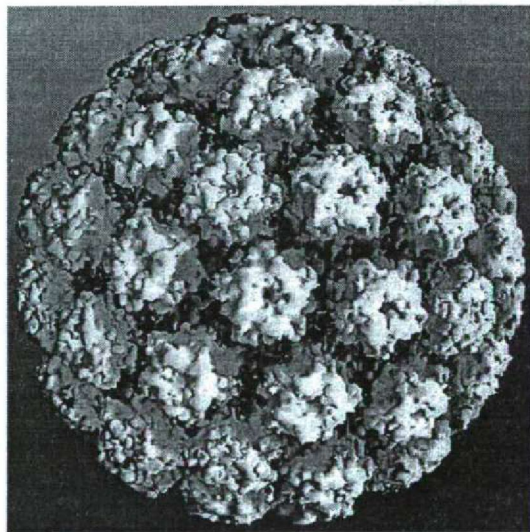
zur Hausen H és munkatársai 1974. május 15-én megjelent közleményére: Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. Int J Cancer. 1974 13 650-656) a szülész nőgyógyász Beral V tíz nappal

később a Lancetben kérdéssel válaszolt: Cancer of the cervix: a sexually transmitted infection? Lancet. 1974 May 25;1(7865):1037-40. A folytatás ismert: 1975-ben Harald zur Hausen két olyan HPV-t mutatott ki, melyek a cervix carcinoma biopsziák 70%-ában megtalálható volt (zur Hausen H et al. Human papilloma viruses and cancer. Bibl Haematol. 1975 Oct;(43):569-71.) és több évtizedes kutatómunkájával bizonyította a kérdésre adható igen választ. Ma a leggyakoribb STI-nek ismerjük.

Magyarországon 20 éve, 1987 óta publikál prof. dr. Gergely Lajos munkatársaival alapkutatással kapcsolatos közleményeket (Gergely L et al: Human papillomavirus frequency in normal cervical tissue. Lancet. 1987 Aug 29;2(8557):513.)

### **A papillomavírusok**

A *Papillomaviridae* családnak 16 genusa van. A HPV-k taxonomiai-  
lag az *Alfa*, *Béta*- és *Gammapapillomavirus* genusba kerültek besorolásra. A további genusokba számos állatfaj papillomavírusait sorolták. A 2005-ben megjelent „Viral Taxonomy” szerint a könyv megjelenéséig 118 HPV típust szekvenáltak és soroltak be a 16 genus valamelyikébe.



**1. ábra.**  
**Human papillomavirus**  
**molekuláris felszíne,**  
**elektronmikroszkópos és rtg-**  
**krisztallográfiás kép.**  
**(Stephen C. Harrison és**  
**mtsai, Atomic model,**  
**generated by HHMI, Image:**  
**Courtesy of the Harrison**  
**Laboratory)**

A HPV transzmisszió szoros kontaktus útján jön létre, mely lehet genitális-genitális, manuális-genitális, orális-genitális és anális-genitális. A vírusok mikroléziókon át jutnak a szervezetbe. A bőr és nyálkahártya jóindulatú és malignus elváltozásait okozzák. A külső genitáliákon megjelenő, többségében jóindulatú elváltozásokat a HPV 6 és 11 típusok okozzák. A cervix, anus,



vulva, és penis carcinomáinak 70%-át a HPV 16 és 18-as típusa okozza. A rosszindulatú elváltozások többségében a vírus DNS a humán genomba integrálódva kimutatható.

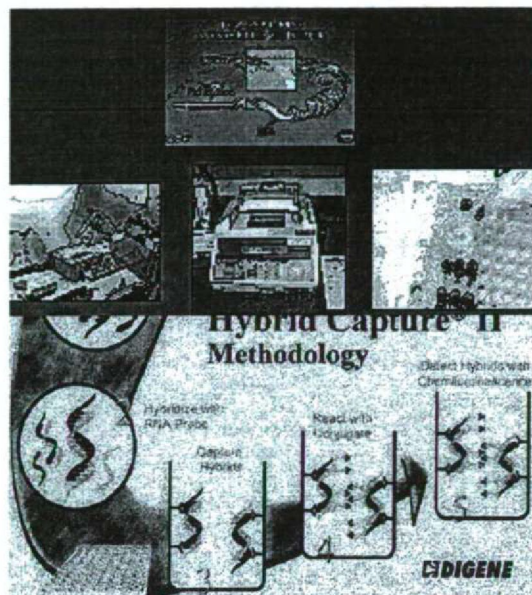
A szülőcsatornán áthaladva az újszülöttek fertőződhetnek. A 3–11 éves korú gyermekek 51,7%-ának száj nyálkahártyájában mutattak ki HPV-okat, mely feltételezéseik szerint átmeneti jellegű fertőzés lehet (Mant C et al, Buccal exposure to human papillomavirus types 16 is a common yet transitory event of childhood J Med Virol 2003, 71 593-598.)

Az 1. táblázat azt mutatja be, hogy évente milyen anatómiai lokalizációval, hány carcinomás elváltozás alakul ki a HPV fertőzések következményeként a fejlett és fejlődő országokban.

*1. táblázat. A HPV fertőzésnek tulajdonítható carcinomák száma 2002-ben a fejlődő és fejlett országokban (Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine. 2006, 24 Suppl 3, S11–S25)*

		Developed countries		Developing countries	
Site of cancer	Attributable to HPV [%]	Total no. of cancers	Attributable to HPV [%]	Total no. of cancers	Attributable to HPV [%]
Cervix	100	83 400	83 400	409 400	409 400
Penis	40	5 200	2 100	21 100	8 400
Vulva, vagina	40	18 300	7 300	21 700	8 700
Anus	90	14 500	13 100	15 900	14 300
Mouth	≥3	91 200	2 700	183 100	5 500
Oropharynx	≥12	24 400	2 900	27 700	3 300
Total		237 000	111 500	678 900	449 600

A természetes fertőzés következményeként kialakult immunválasz lassú, gyenge és genotípus-specifikus. A detektálható szerokonverzió kialakulásához körülbelül 12 hónap szükséges. A HPV fertőzöttek 54–69%-a mutat szerokonverziót 18 hónapon belül. A természetes fertőzés utáni szérum antitestek szintje nem protektív.



## Diagnosztika

Korábban a világszerte ismert és alkalmazott nukleinsav hybridizációs módszert használtuk a cervix mintából történő HPV-k kimutatására. Ala-csony és magas kockázati típusok kimutatására alkalmas, jelamplifikált módszer (2. ábra).

### 2. ábra.

1. A hővel történt denaturációval a cervix mintában lévő kettős szálú DNS egyszálúvá vált.

2. Komplementer RNS-t ad-tunk a mintákhoz.

3. A keletkezett hybridet ELISA lemez mélyedéséhez kötöttük.

4. A hybridhez lumineszcens konjugátumot mértünk. A luminométerben mért lumineszcencia mértéke arányos volt a mintában lévő HPV-okkal

A Manos MM által leírt konszenzus PCR módszer, érzékenysége és specificitása révén alkalmas néhány órán belül, a mintából izolált vírus nukleinsav (célszekvencia) megsokszorozására (J Natl Cancer Inst 1990 82 1477-84). A megsokszorozott rövid DNS szakaszok kimutatására ELISA módszert használunk (3. ábra).

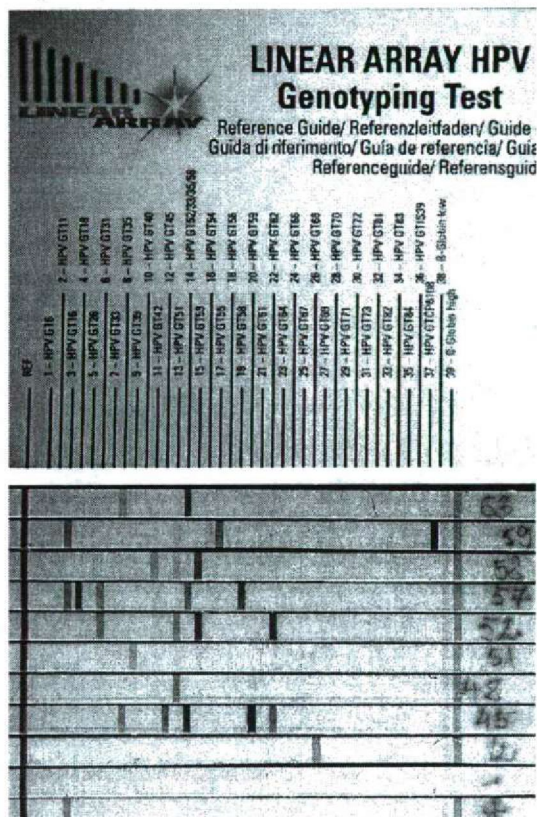
Ha a mintában HPV nukleinsav volt kimutatható, egy második, ún. rövid-fragmentum PCR módszerrel megsokszorozzuk a jelen lévő nukleinsavat. A rövid-fragmentum PCR lehetőséget nyújt a HPV típus(ok) meghatározására, melyhez „Linear array” genotípus meghatározó módszert alkalmazunk (4. ábra).

A HPV PCR módszer érzékenységét bizonyította Fornaciari G. és mtsai, (Lancet, 2003 362), akik az 1503-1568 között élt Aragoniai Mária mumifikálódott holttestének mintáiban HPV 18 típust mutattak ki.



### 3. ábra.

A PCR célszekvencia kiválasztása (1), nukleinsav izolálás (2), sokszorozás PCR készülékben (3) és a sokszorozott termék kimutatása ELISA módszerrel (4)



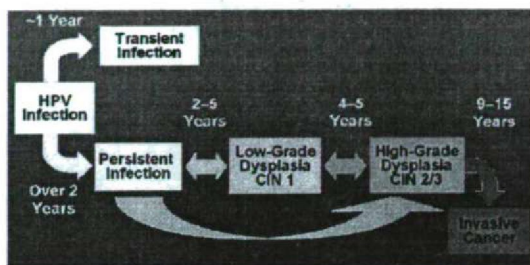
### 4. ábra.

A referencia kártyával meghatározhatóak a HPV típusok. A legelső tesztcsíkon a pozitív, felette a negatív kontroll látható. A 12. minta egy, a 45. minta öt különböző HPV típust tartalmazott

A jövő diagnosztikája a makro-, vagy mikrochip módszerek, melyekkel egyidejűleg a HPV és a típus meghatározás is megtörténik.

Pagliusi szemléletes ábrájáról leolvasható, hogy 9–15 év szükséges az invazív carcinoma kialakulásáig. Az alacsony fokozatú dysplasia kialakulásáig 2–5, a magas fokozatú dysplasia kialakulásáig 4–5 év

szükséges. Magyarországon évente 500 nő hal meg és 1 000 új carcinoma esetet ismernek fel (5. ábra).



5. ábra.

A HPV fertőzés progressziója a méhnyak rák kialakulásáig

### Epidemiológia

Kérdőíves felmérések szerint annál nagyobb az esély HPV fertőzés kialakulására, minél alacsonyabb életkorban történt az első szexuális kapcsolat egy nő életében. A fertőzés esélye nagyobb, ha a szexuális partnerek száma magasabb. Egyes foglalkozások esetén, mint tengerész, kamionsofőr, pornószténész, a férfiak magasabb rizikót jelenthetnek. A fertőzés kimenetele függ az aquirált vírusok számától.

A koincidencia más szexuális úton átvihető infekciókkal (*Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), az epithelsejt barrier sérüléseit okozhatják, melynek révén a HPV-k inváziója elindul a basalis hámsejtek felé. Jó immunológiai státussal rendelkező nő alacsony HPV kópia szám aquirálása esetén leküzdheti a fertőzést, mely ily módon lehet átmeneti.

Korábban összefüggést találtak a szocioökonómiai státus és a fertőzés között: minél alacsonyabb szinten él egy nő, annál nagyobb esélye van a megfertőződésre. A diagnosztikai módszerek magasabb érzékenységének és specificitásának köszönhetően az alacsony kópiaszámú fertőzés is kimutatható.

A nők halálozási statisztikájában a cervix carcinoma a harmadik helyen áll. A fejlődő országokban lényegesen magasabb az incidencia és a mortalitás is. A fejlődő országokban az incidencia és a mortalitás aránya 2:1-hez, a fejlődő országokban ez az arány rosszabb, magasabb a mortalitás (6. ábra).

A magyarországi statisztikai adatokat vizsgálva megállapítható, hogy a cervix carcinoma incidencia és mortalitási arány hasonló más európai országok statisztikai adataihoz (7. ábra).

Az aktív szexuális életet élők rizikója HPV fertőzésre 50% az USA-ban (Pichicero ME, Clin Pediatrics 2006 June). A becsült incidencia, az



évente előforduló új fertőzések száma 6,2 millió, a becsült prevalencia 20 millió. A fiatal felnőtt populációban, a 15–24 éveseknél a becsült prevalencia 9,2 millió, a 25 év alatti női populációban a prevalencia 28–45% között lehet.

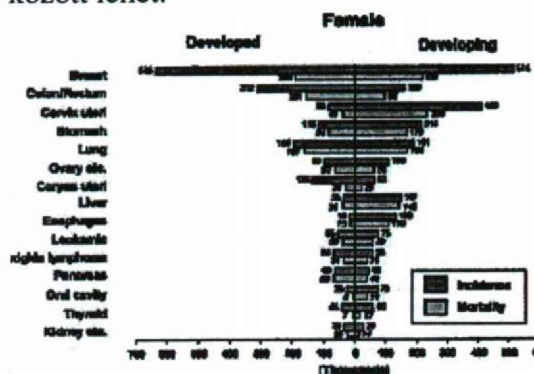
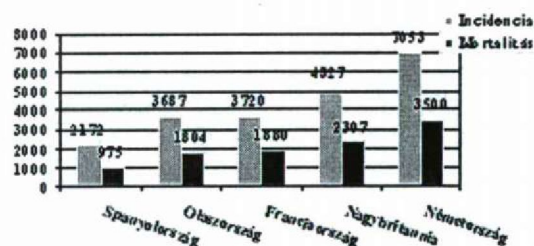


FIGURE 6. Estimated Numbers of New Cancer Cases (Incidence) and Deaths (Mortality) in 2002, by site for developing and developed countries by cancer site and sex.

## 6. ábra.

Új rákos esetek előfordulása és a halálos esetek száma 2002-ben (Parkin DM et al.: Global cancer statistics, 2002, CA Cancer J Clin 2005. 55. 74-108.)



## 7. ábra.

HPV okozta cervix carcinoma incidencia és mortalitás Európában

Magyarországi multicentrikus vizsgálat során, 1.200 cervix mintát vizsgáltunk nukleinsav hybridizációs módszerrel, a HPV prevalencia 18% volt (Deák és mtsai, Orvosi Hetilap 1999 3 115-120). Rizikótényezők számított az életkor, a fiatal életkor a szexuális élet kezdetén, a dohányzás, a szexuális partnerek száma, a szexuális partnerek gyakori cseréje, továbbá hogy valaki nem élt házasságban, nem volt terhes, és a terhességek alacsonyabb száma.

Magyarországon nem volt rizikótényezők tekinthető a menstruáció kezdete, az iskolázottság, foglalkozás, szociológiai helyzet, táplálkozási szokások (vitaminok), a fogamzásgátlás típusa, a családtagok száma, a vetélések és interrupciók száma, továbbá a nőgyógyászati tumorok familiáris előfordulása, vagy azok halmozott előfordulása.

2006-ban végzett, citológiai és PCR összehasonlító vizsgálataink eredménye szerint (még nem publikált adatok) a 12 és 45 éves korúak citológiai és PCR vizsgálati eredményét hasonlítottuk össze. 8 esetben mindkét módszerrel pozitív, és 125 esetben mindkét módszerrel negatív

eredményt kaptunk. 48 esetben cytológiailag negatív eredmény mellett a PCR vizsgálat pozitivitást mutatott (2. táblázat). A PCR módszer tehát lényegesen korábban jelzi a pozitivitást. Ez az eredmény lehet tranziens fertőzés következménye, de lehet olyan HPV infekció, melyet a nőgyógyásznak kontrollálnia kell. Ritkán fordulnak elő igen gyorsan progrediáló HPV fertőzések, melyek 6 hónapon belül CIN II besorolásból CIN III-ba kerülnek (Peitsaro P et al J Clin Microbiol, 2002 40 886-891). A háttérben igen nagy vírus kópia számmal történt fertőzés lehet. HIV fertőzöttek HPV fertőzésére jellemző és gyakori a gyors progresszió.

*2. táblázat. HPV citológiai és PCR összehasonlító vizsgálatok*

	PCR pozitív N (%)	PCR negatív N (%)	Összes N (%)
Citológia pozitív	8 (4,4)	0	8 (4,4)
Citológia negatív	48 (26,5)	125 (69,1)	173 (95,6)
Összes	56 (30,9)	125 (69,1)	181 (100,0)

Vizsgálataink során az első 100 mintából vírustípus meghatározást végeztünk. Tekintettel arra, hogy a nőgyógyászati vizsgálat során a külső genitáliákon condylomás elváltozást a nőgyógyászok nem láttak, ilyen irányú mintavétel nem történt. HPV 6 és 11 típust nem mutattunk ki. Egyidejűleg több vírustípussal is fertőződött néhány páciens, ezek mindegyikét feltüntettük a 8. ábrán.

A HPV kezelési lehetőségeit felsorolás szinten említtem meg. A legrégebbi módszer a podophyllin, és a podophyllotoxin ecsetelés. Immunmodulánsok közül az Imiquimod (Aldara) bizonyult hatásosnak. Az invazív beavatkozások között a cryoterápia, electrodiathermia, laser evaporáció és LEEP (Loop electrosurgical excision procedure) került bevezetésre Magyarországon is.

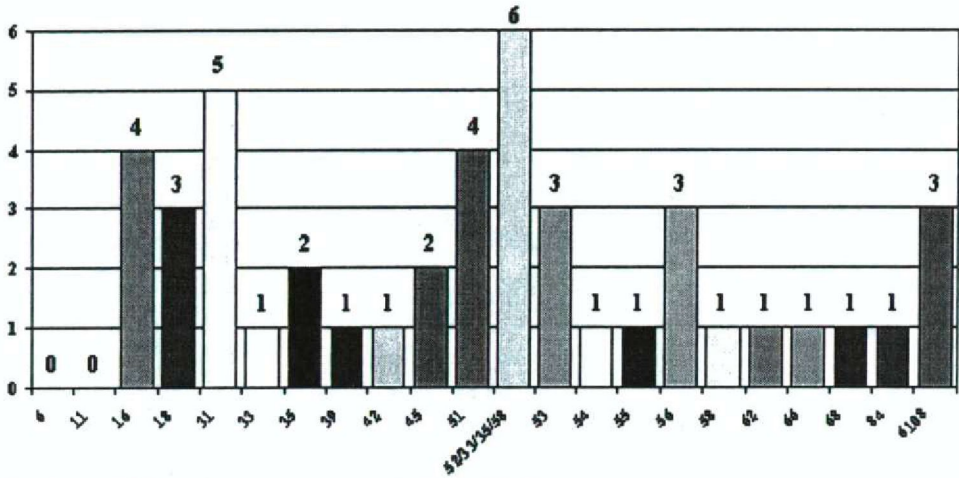
### **Prevenció**

„Mely HPV típusok ellen kellene vakcinálni és szűrni?” Munoz közleményében a választ is megtaláltuk. A HPV 16 és 18 típus, 25 országból, 3.607 nő szövettanilag konfirmált carcinomás elváltozásából származó biopszia minta 70,7%-ában fordult elő (9. ábra).

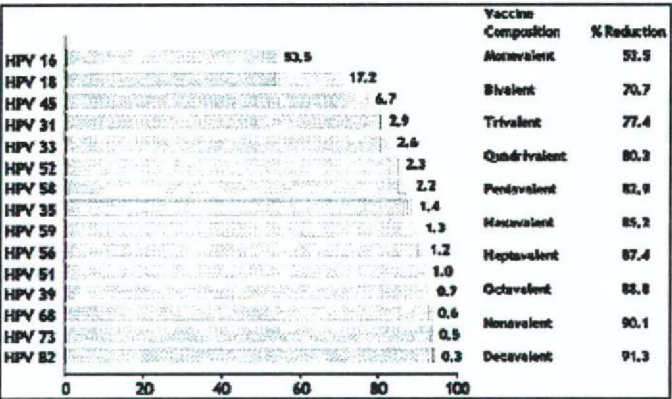
A polivalens vakcina két magas és két alacsony kockázati típust tartalmaz. A 15 magas kockázati típushoz tartozó HPV típusból a két leggyakrabban előforduló 16 és 18 HPV típus, az alacsony kockázati



típusok közül szintén a leggyakrabban előforduló 6 és 11 típus került a vakcinába.



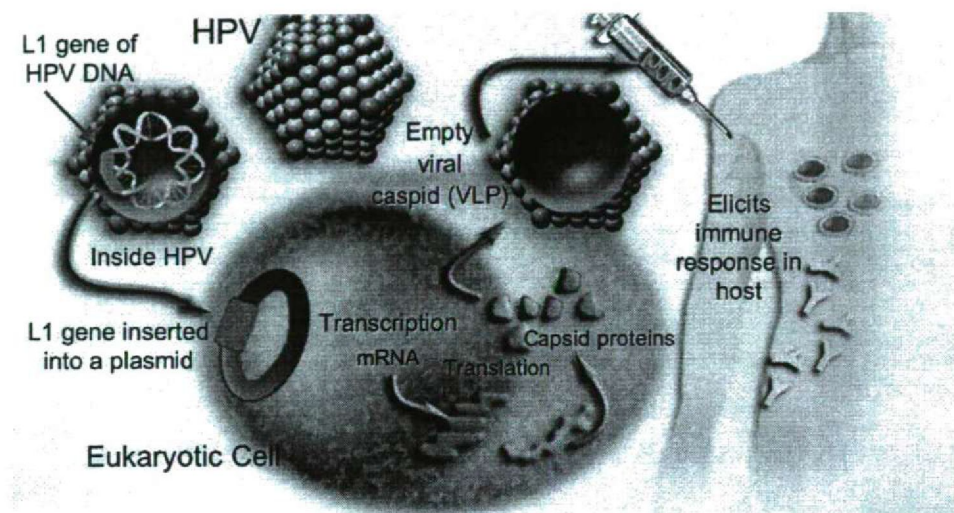
8. ábra. HPV típusok megoszlása (2006)



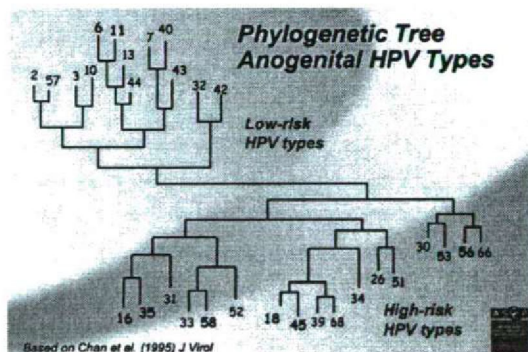
9. ábra. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. Munoz N et al Int J Cancer 2004 111 278-85

A vakcina előállításához a HPV DNS L1 génjét használták fel, mely a vírus kapszid felépítéséért felelős. Ezt a gént plazmidba helyezték, mely a *Saccharomyces cerevisiae* eukaryota sejtben transzkripció, majd transzláció után kapszid proteineket állít elő. A kapszid proteinek üres vírus kapsziddá épülnek össze. Az üres vírus kapszidok képesek immunválasz kiváltására a humán szervezetben (10. ábra). A vakcinát az immunológiailag naiv, 9–26 év közötti lányok és fiatal felnőtt nők számára engedélyezték Magyarországon.

Az anogenitális HPV típusok filogenetikai kapcsolatát vizsgálva reménykedhetünk, hogy néhány közeli típussal szemben (16 és 35, továbbá 18 és 45, valamint 56) is védettséget nyújt a vakcina (11. ábra).



10. ábra. A HPV L1 víruszerű particula (VLP) vakcina szintézise

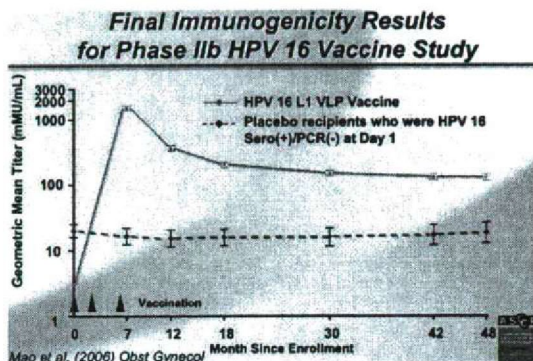


11. ábra. Anogenitális HPV típusok filogenetikai kapcsolata

Azok a páciensek, akik szerológiailag pozitívnak bizonyultak HPV 16 vírussal szemben, ugyanakkor PCR vizsgálattal negatív eredményt mutattak, tehát természetes immunitással rendelkeztek HPV 16-tal szemben, placebo kezelésben részesültek. A logaritmikus ábráról leolvasható, hogy körülbelül 20–50 mMU/ml-es geometrikus átlag titerrel rendelkeztek. Azok a páciensek, akik három egymást követő vakcinát kaptak (a 0. napon, a 2. hónap végén és a 6. hónap végén), igen magas, még a 48. hónap végén is protektív értékű immunitással rendelkeztek.



Jelenleg a prevenciós vakcina kapható Magyarországon. Kutatások folynak a terápiás vakcina kidolgozására, a cervix carcinomában szenvedők kezelésére (12. ábra).



**12. ábra.**  
A fázis II HPV16 vakcina tanulmány végső immuno-  
genitási eredménye

A nők 20–50%-a életében egyszer fertőződhet magas rizikótípusú HPV-vel. Megközelítőleg 2%-ukban fejlődik ki rákmegelőző stádium. A perzisztáló fertőzés magas rizikótípusú HPV-vel meghatározó lehet egy későbbi preinvazív, vagy méhnyakrák kialakulásában. A méhnyakrák ritka, de súlyos következménye egy gyakori STI-nek. Magyarországon, évente 5-600 nő életét menti meg a két újonnan bevezetésre került vakcina, a Gardasil és a Cervarix.